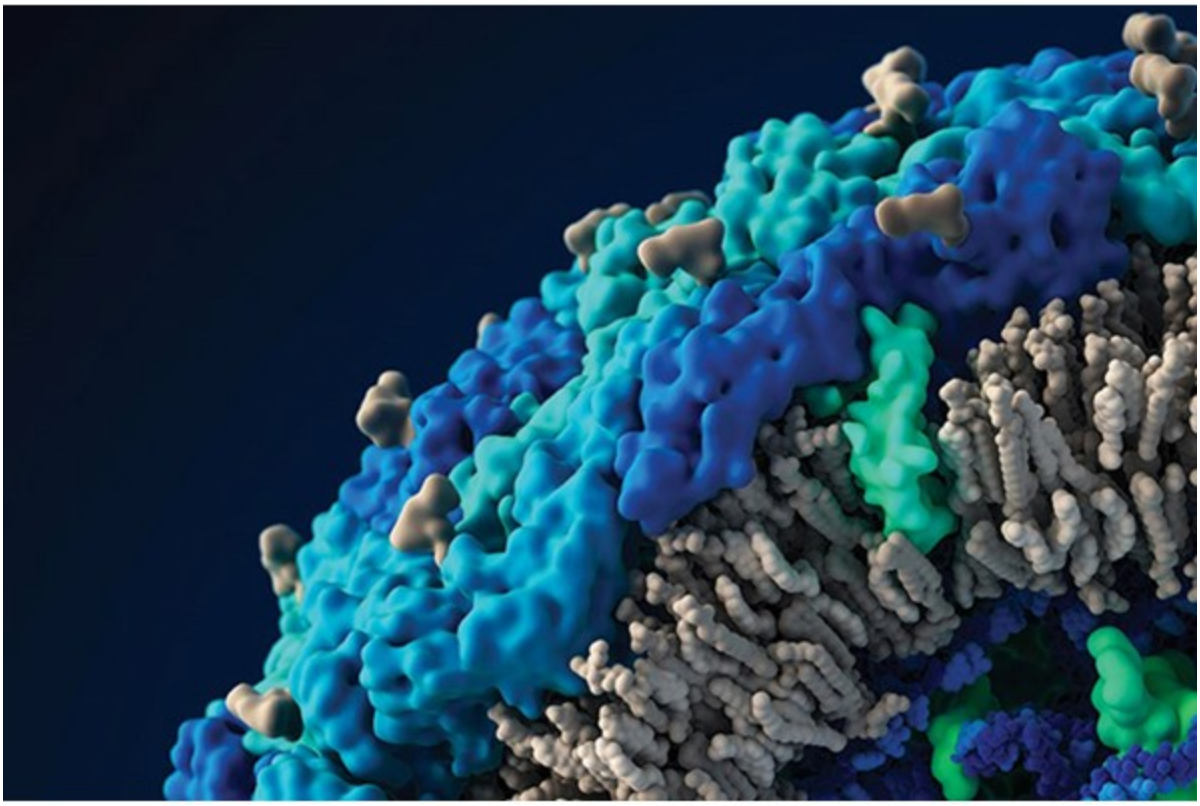
dOL Dor on line

ISSN 2446-6670

Edição de Abril de 2016
Ano 16 - Número 189



Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 2, n. 14 (Abril/Maio 2016) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 189

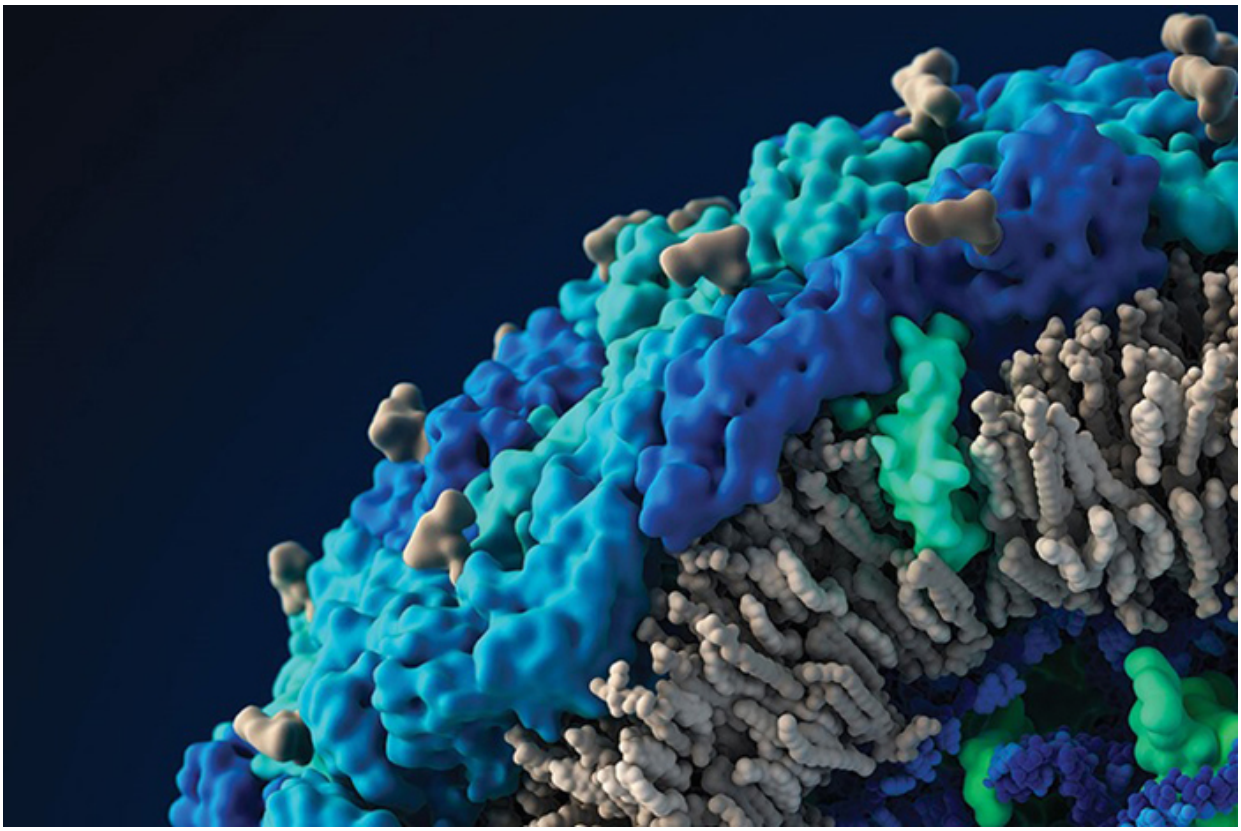
Chamada da Edição

Leitores do Boletim Dor On line, nesta edição temos um editorial sobre a ameaça da epidemia do vírus Zika e suas complicações. Em nossa seção de Divulgação Científica trazemos alertas sobre a Fascite Plantar, a prescrição de opioides em Nova York, os cuidados primários em portadores de HIV e a dor crônica, implantes wireless contra a dor e novos alertas contra AINEs. Em nossa seção de Ciência e Tecnologia trazemos alertas sobre o envolvimento do canal TRPA1 na neuropatia do trigêmeo, a análise do transcriptoma após lesão nervosa, a contribuição de auto anticorpos na artrite reumatoide para a manutenção da dor, o aumento da expressão de quimiocinas na medula espinal na neuropatia e a síntese de opioides por leveduras. Boa Leitura!

EDITORIAL

Manifestações neurológicas com histórico de infecção viral e a epidemia de Zika no Brasil

Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento *



No dia primeiro de fevereiro de 2016 um comitê de emergência da Organização Mundial da Saúde (WHO) se reuniu e após deliberações, decidiu que o conjunto recente de casos de microcefalia e outros distúrbios neurológicos

relatados no Brasil, na sequência de um conjunto semelhante na Polinésia Francesa em 2014, constitui uma emergência de Saúde Pública de importância internacional (1).

Esta emergência, segundo a WHO, estaria associada à epidemia do vírus Zika. A transmissão do vírus Zika foi documentada em um total de 61 países e territórios de janeiro de 2007 a 30 de março de 2016. Quatro destes relataram surtos de vírus Zika que já terminaram (Ilhas Cook, Polinésia Francesa, Ilha de Pascua - Chile e Nova Caledónia). Seis países já relataram infecções sem quaisquer mosquitos vetores conhecidos, sendo o contágio provavelmente por transmissão sexual (Argentina, Chile, França, Itália, Nova Zelândia e os Estados Unidos) (2).

O virus Zika é um flavivírus, vírus de RNA de fita simples e sentido positivo de importância epidemiológica e neurológica. A maioria deles infecta o sistema nervoso causando graves danos à sua função. A capacidade de alguns destes vírus de infectar e replicar-se em neurônios é chamada neurotropismo, determinada por fatores virais e celulares, como por exemplo, mutações no gene da glicoproteína do envelope viral (3). Além de fatores virais, a neurovirulência causada por flavivírus pode estar relacionada com o tipo de resposta imune que o indivíduo gera contra a infecção local e sistêmicamente.

Para promover a remoção de vírus, monócitos e linfócitos entram no parênquima cerebral, atacam as células infectadas, e liberam mediadores solúveis, que estimulam e promovem a resposta imune local de ativação da microglia, astrócitos, e do endotélio vascular cerebral. Além disso, os neurônios danificados ou infectados podem expressar e liberar alguns destes mediadores também (3). Esta resposta é variada, mesmo para um mesmo agente etiológico.

Desta maneira, estariam ocorrendo manifestações neurológicas com histórico de infecção viral prévia com alta probabilidade disto estar relacionado à disseminação do vírus Zika. Estas manifestações são variadas e não somente restritas aos casos de microcefalia, detectadas pelo sistema de vigilância epidemiológico brasileiro. Abaixo temos dois exemplos na forma de estudos de caso publicados em periódicos internacionais que demonstram os tipos de manifestação neurológica que podem acometer indivíduos adultos.

Um dos estudos de caso mostra um homem de 81 anos, admitido em uma unidade de terapia intensiva (UTI) 10 dias depois de ter participado de um cruzeiro de quatro semanas na área de Nova Caledônia, Vanuatu, Ilhas Salomão e Nova Zelândia. No exame médico ele estava febril (39,1 ° C) e em coma, com hemiplegia do lado esquerdo, paresia do membro superior direito, uma resposta normal aos reflexos dos tendões. A ressonância magnética (MRI) do cérebro foi sugestiva de meningoencefalite. Todos os ensaios de infecção foram negativos, exceto para um resultado positivo para Zika no ensaio de RT-PCR do fluido cérebro-espinhal (4).

Outro estudo mostra, no inicio de 2016, uma adolescente de 15 anos de idade com uma história única de um cisto ovariano internada em Pointe-à-Pitre, Guadalupe, com hemiparesia esquerda. Sete dias antes, ela tinha ido à Emergência com dor esquerda do braço, dores de cabeça frontais, e hiperemia conjuntival, mas sem febre, sinais de irritação meníngea, ou déficits sensoriais ou motores. No dia da internação ela desenvolveu dor aguda parte inferior das costas, parestesia no lado esquerdo de seu corpo e fraqueza no braço esquerdo. Na admissão, ela teve ligeira fraqueza do lado esquerdo e dor proximal do braço esquerdo e perna, agravada em movimento, mas sem febre ou sinais de meningismo. No dia 2, ela desenvolveu disúria e retenção

urinária precisando de cateterismo, mas sem frequência urinária alterada ou urgência. A hemiparesia do lado esquerdo e dor pioraram. Foram detectadas concentrações elevadas de vírus Zika no RT-PCR do soro, urina e fluido cerebrospinal no segundo dia da sua admissão (nove dias após o início dos sintomas) (5).

Segundo a WHO, casos de microcefalia e outras malformações fetais têm sido relatados no Brasil (944 casos), Cabo Verde (dois casos), Colômbia (32 casos), Polinésia Francesa (oito casos), Martinica (um caso) e Panamá (um caso). Dois casos adicionais relacionados com a estada no Brasil foram detectados nos Estados Unidos e Eslovénia (2). No contexto da circulação do vírus Zika, 13 países ou territórios têm relatado um aumento na incidência da síndrome de Guillain-Barré (GBS) e/ou a confirmação laboratorial de infecção por vírus Zika entre os casos de GBS.

A estrutura conceitual da decisão sobre a emergência de Saúde Pública de importância internacional é baseada em fatores para avaliação de nexo de causalidade e inferência causal em epidemiologia, como apontado por Paixão e cols., 2016: a temporalidade (causa precede o efeito), plausibilidade biológica dos mecanismos causais, consistência (mesma associação encontrada em diferentes estudos e populações), força de associação (medida pela relação risco, razão da taxa, ou odds ratio em estudos de coorte ou estudos de caso-controle), exclusão das explicações alternativas, relação dose-resposta, a cessação (removendo a suposta causa reverte o efeito), e analogia com causa e efeito relacionamentos em outras doenças. A temporalidade é a única condição necessária (6).

Entre outubro de 2013 e abril de 2014, a Polinésia Francesa apresentou o maior surto de vírus Zika já descrito. Durante o mesmo período, um aumento da síndrome de Guillain-Barré

foi relatado, sugerindo uma possível associação entre o vírus Zika e síndrome de Guillain-Barré. Desta forma, tem-se tanto a condição de temporalidade atendida e a revista Lancet publicou um estudo de caso-controle com dados deste surto, atribuindo força de associação à temporalidade (7) e à plausibilidade biológica da atuação do agente etiológico neurotrófico.

Estatísticas do país estimam que 11,5% (32.000) da população utilizaram as instalações de saúde com sintomas relacionados à Zika. Um total de 383 casos foi confirmado sorologicamente; a idade média desses pacientes era 28 anos. Durante o surto Zika na Polinésia Francesa, um aumento anormal do número de complicações neurológicas e autoimunes foi identificado. Entre os pacientes que visitaram instalações de cuidados de saúde com sintomas relacionados à Zika, 2,3 a cada 1000 teve complicações neurológicas e 1,3 por 1000 (42 casos) foi diagnosticado com a síndrome de Guillain-Barré. Entre os casos de GBS, 88% relataram uma síndrome viral até 23 dias antes do início da síndrome neurológica.

Apenas um caso foi confirmado durante a infecção por RT-PCR e vários outros casos foram encontrados imunoglobulina G-positivos contra Zika após os sinais neurológicos. Quinze casos necessitaram de cuidados intensivos, e nove necessitaram de ventilação mecânica; no entanto, não houve óbito (7,8).

A GBS é uma poliradiculoneuropatia aguda imune, que ocorre geralmente após infecções virais e bacterianas secundárias. A função motora é geralmente afetada, começando distalmente e progredindo proximalmente sobre até um período de quatro semanas. Os pacientes têm fraqueza generalizada, arreflexia, e um grau variável de distúrbios e envolvimento de nervos cranianos sensoriais. O

risco de GBS aumenta com a idade e os homens são mais comumente afetados do que as mulheres. A Associação de Neurologia do Estado do Rio de Janeiro alerta para a necessidade de um diagnóstico cuidadoso desta síndrome, pois ela existe como vários subtipos diferentes, com características clínicas e apresentações neurológicas distintas (9).

No Brasil, segundo um Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), 22 Unidades da Federação já confirmaram laboratorialmente a autoctonia da Febre pelo vírus Zika, ou seja, ela esta ocorrendo naturalmente nestes locais desde abril de 2015. Existem também três óbitos reconhecidos pelo vírus, um na região Norte e outros dois na região Nordeste (10).

No entanto, ainda falta a conexão entre os dois aspectos, para além do nexo de causalidade epidemiológico, entre a Febre pelo vírus Zika e as manifestações neurológicas aqui já descritas. Mais uma vez nosso país da mostra de sua seriedade na vigilância epidemiológica. Desde dezembro de 2015 existe o “Protocolo de Vigilância dos Casos de Manifestações Neurológicas com Histórico de Infecção Viral Prévia”, do Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis (da SVS), que delineia as ações para a identificação da relação entre os dois aspectos baseado no monitoramento por unidades sentinelas, referências em neurologia, com boa articulação epidemiológica. Casos de encefalite, meningoencefalite, mielite, paralisias flácidas agudas, encefalomielite disseminada aguda ou GBS que tenham registro de infecção viral até 60 dias prévio ao quadro neurológico são suspeitos e devem passar por confirmação por RT-PCR de infecção de Febre por vírus do Zika, Dengue ou Febre Chikungunya. O Programa Nacional de Controle da Dengue centraliza a coleta destas informações.

Desta forma, o problema trazido pela infecção pelo vírus Zika é, pelo exposto, muito maior do que mais um agente etiológico a cavalgar mosquitos do gênero Aedes aqui no Brasil. Temos aparentemente várias complicações decorrentes da sua infecção que passaram despercebidas durante o século XX e que agora, com sua disseminação mundial e encontrando sistemas de vigilância epidemiológica mais estruturada, passam a ter a devida atenção médica e científica. Existem complicações neurológicas severas, incluindo quadros dolorosos. Sem uma solução clara no horizonte. Esperamos que os esforços da ciência prevaleçam.

Referências:

- 1. WHO | WHO Director-General summarizes the outcome of the Emergency Committee regarding clusters of microcephaly and Guillain-Barré syndrome [Internet]. World Health Organization; 2016 [cited 2016 Apr 5]. Available from: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/emergency-committee-zika-microcephaly/en/
- 2. WHO | Zika situation report. World Health Organization; [cited 2016 Apr 5]; Available from: http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/31-march-2016/en/
- 3. Velandia ML, Castellanos JE, Virología D, Bosque U El. Neurovirulence and Neurosusceptibility: Clues to Understanding Flavivirus- and Dengue-Induced Encephalitis. Viral Genomes - Molecular Structure, Diversity, Gene Expression Mechanisms and Host-Virus Interactions. 2012. p. 219–40.
- 4. Carteaux G, Maquart M, Bedet A, Contou D, Brugières P, Fourati S, et al. Zika Virus Associated with

Meningoencephalitis. N Engl J Med [Internet]. 2016 Mar 9 [cited 2016 Mar 11]; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26958738

- 5. Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, Tran T-H, Deschamps N, Mathon G, et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. Lancet [Internet]. 2016 Mar 3 [cited 2016 Mar 6]; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26946926
- 6. Broutet N, Krauer F, Riesen M, Khalakdina A, Almiron M, Aldighieri S, et al. Zika Virus as a Cause of Neurologic Disorders. N Engl J Med [Internet]. 2016 Mar 9 [cited 2016 Mar 11]; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26959308
- 7. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. Lancet [Internet]. 2016 Mar 29 [cited 2016 Mar 3]; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26948433
- 8. Paixão ES, Barreto F, da Glória Teixeira M, da Conceição N Costa M, Rodrigues LC. History, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Zika: A Systematic Review. Am J Public Health [Internet]. 2016 Apr [cited 2016 Mar 10];106(4):606–12. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26959260
- 9. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes--new diagnostic classification. Nat Rev Neurol [Internet]. 2014 Sep [cited 2016 Apr 4];10(9):537–44. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072194
- 10. Ministério de Saúde. Boletim Epidemiológico. Secr Vigilância em saúde. 2015;46(21):1–9.

* Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

1. Atenção corredores: dores na sola dos pés, alerta ligado para Fascite Plantar

A um passo de uma dor crônica

A síndrome dolorosa subcalcânea, mais conhecida como fascite plantar ou esporão do calcâneo, constitui um problema ortopédico bastante comum e afeta principalmente homens entre 40 e 70 anos. A fascite plantar acomete também atletas, especialmente corredores.

A causa exata dessa síndrome é desconhecida. Entretanto, vários fatores podem estar envolvidos: inflamação da fáscia plantar provocada por evento traumático que envolva forças de tração ou cisalhamento, avulsão da fáscia plantar, fratura de estresse do calcâneo, neuropatia compressiva dos nervos plantares, esporão plantar do calcâneo e atrofia senil do coxim gorduroso plantar.

Ela é com certeza uma das lesões mais difíceis de tratar, e pode ser evitada com um treinamento adequado à capacidade física do atleta, ou seja, com baixo impacto e com frequência equilibrada na corrida, evitando aumentos bruscos de velocidade. Segundo tratamentos fisioterapêuticos é possível o tratamento evitando impacto e monitorando o ritmo do exercício.

A recomendação é de que se a lesão já aconteceu, o primeiro e mais importante passo é o repouso. É preciso verificar, também, o fator causal. Se a causa for o alto impacto, é preciso diminuí-lo, já se for treinamento inadequado, é necessário corrigir o treinamento. O tratamento é individual. Cada caso é um caso e é preciso identificar a causa para poder atacar de uma forma mais efetiva o problema.

Dicas úteis para o tratamento da fascite plantar podem ser:

- Aplicar uma compressa de gelo por 15 minutos na sola dos pés, cerca de duas vezes ao dia;
- Utilizar uma palmilha indicada pelo ortopedista ou fisioterapeuta;
- Fazer um alongamento da planta do pé e do músculo da "batata da perna", permanecendo sob uma superfície levemente inclinada, como a subida de uma rampa, por exemplo. O alongamento é bem feito quando se sente a "batata" da perna esticando. Deve-se manter este

posicionamento por pelo menos 1 minuto, por 3 a 4 vezes seguidas;
- Utilizar calçados confortáveis que apoiem adequadamente os pés, evitando o suor de tênis e chinelos. Em caso de atletas maratonistas esta lesão é muito comum e durante o tratamento é preciso parar os treinos para uma abordagem mais assertiva.

Jozi Godoy Figueiredo

Referência: Ferreira Ricardo Cardenuto. Talalgias: fascite plantar. Rev. bras. ortop. [Internet]. 2014; 49(3): 213-217.

Alerta submetido em 14/03/2016 e aceito em 22/03/2016.

2. Lei proíbe prescrições manuscritas para combater o abuso e dependência de opioides

Novo formato de prescrições para a cidade de Nova York

O tratamento da dor crônica com opioides é um assunto de muitos debates e controvérsias. Principalmente por levantar questões de sobre abuso e dependência. Os americanos estão entre os maiores usuários mundiais de opioides e de acordo com o Departamento de Saúde do Estado de New York, o número de prescrições emitidas para substâncias controladas entre 2013 e 2014 (27 milhões) foi maior do que o número de residentes no estado (20 milhões), e as mortes relacionadas com opiáceos subiram acentuadamente na última década. Já no Brasil, segundo o último Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas (2005), realizado pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, demonstrou que 1,3% da população faz uso de opioides. Estudos como o de Baltieri (2004) evidencia

que o uso problemático de opioides no Brasil tem a prevalência relativamente baixa e chega a ser considerada nula, porém é importante que essa questão seja mais bem elucidada.

A fim de combater a problemática levantada pelo Departamento de Saúde do Estado de New York, uma lei estadual que proíbe as prescrições manuscritas e obriga os médicos em New York emitir prescrições digitais entrou em vigor em 27 de março de 2013. Um dos resultados esperados foi a redução de erros e fraudes, já que os pacientes não poderão modificar as notas do médico antes de ir a uma farmácia. Além da proibição da prescrição manuscrita, houve também a criação de um registro digital do paciente que os médicos devem consultar antes de prescrever substâncias controladas.

Embora a iniciativa tenha sido inovadora, nem todos prescritores estavam preparados para emitir prescrições eletrônicas, caracterizando assim uma transição dificultada. Mesmo diante das dificuldades de transição, estratégias para combater o abuso e a dependência de opioides são essenciais. Cabe ressaltar que o cenário brasileiro sobre a prescrição de opioides é bem diferente da realidade americana, visto que em alguns casos a própria dor é negligenciada e subtratada.

Amanda de Araújo Fonseca

Referências:

- Associação Brasileira de Psiquiatria. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial. Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. Abuso e Dependência dos Opioides e Opiáceo. Projeto Diretriz, 2012. Acesso em: 13 de abril de 2016;
- Baltieri Danilo Antonio, Strain Eric C, Dias João Carlos, Scivoletto Sandra, Malbergier André, Nicastri Sérgio et al . Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opióides no Brasil. Rev. Bras. Psiquiatr. [Internet]. 2004; 26(4): 259-269;
- Galduróz José Carlos F., Noto Ana Regina, Nappo Solange A., Carlini E.A. Uso de drogas psicotrópicas no Brasil: pesquisa domiciliar envolvendo as 107 maiores cidades do país - 2001. Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]. 2005; 13(spe): 888-895;
- Toor, A. New York turns to digital prescriptions to combat opioid abuse. The Verge, 2016. [Internet] Disponível em: http://www.theverge.com/2016/3/16/11243904/new-york-digital-prescriptions-opioid-abuse . Acesso em: 13 de abril de 2016.

Alerta submetido em 17/03/2016 e aceito em 22/03/2016.

3. Dor crônica nos cuidados primários de HIV

Características clínicas e associação com utilização dos serviços de saúde

A combinação de antirretrovirais tem proporcionado aos pacientes com HIV uma sobrevida, tornando essa doença em uma doença crônica que necessita de uma abordagem médica de equipe para fins de se obter uma redução na morbidade e mortalidade.

Visando essa redução na morbidade e observando o aumento de diagnósticos de dor crônica em pacientes com HIV, nota-se a necessidade de se ter um serviço de saúde relacionado à dor, já que este ainda não foi integrado aos cuidados primários. Neste sentido, foi realizado um estudo que possui como objetivo caracterizar a dor crônica e os serviços de saúde relacionados a ela. Estes resultados apoiariam e orientariam a inclusão de serviços de gestão de dor como parte do modelo abrangente de cuidados ao HIV.

Essa integração poderia reduzir os custos com internações, emergências, radiologias, e diversos outros serviços hospitalares.

Isabel Rosa de Araújo

Referência: Jocelyn M. Jiao, Eric So, Jebakaran Jebakumar, Mary Catherine George, David M. Simpson, Jessica Robinson-Papp. Chronic pain disorders in HIV primary care: clinical characteristics and association with healthcare utilization. Pain. 2016, 157, p. 931-937.

Alerta submetido em 05/04/2016 e aceito em 05/04/2016.

4. Dispositivos sem fio implantados em animais podem ser ativados e bloquear os sinais de dor

Optogenética wireless!

Pesquisadores da Universidade de Washington (GEREAU LAB/WASHINGTON UNIVERSITY) desenvolveram dispositivos sem fio, que quando implantados em animais são ativados e acendem (MICROLED), ativando células nervosas periféricas em camundongos. Estes dispositivos estão sendo desenvolvidos e estudados por pesquisadores da *Washington University School of Medicine de St. Louis* (USA) e também por pesquisadores da *University of Illinois*, de Urbana-Champaign (USA), como um tratamento potencial para a dor, em casos que não respondem a outras terapias.

Com base na tecnologia sem fio (wireless), que tem o potencial de interferir com a dor, os cientistas desenvolveram dispositivos de implantes flexíveis que podem ser ativados e, em teoria, bloquear os sinais de dor

no corpo e na medula espinhal, antes que estes sinais atinjam o cérebro. Os pesquisadores de St. Louis e de Urbana-Champaign, disseram que os implantes poderão ser usados em diferentes partes do corpo para combater a dor, em casos onde não ocorreu resposta a outras terapias.

Uma vez que os dispositivos são macios e flexíveis, podem ser implantados em partes do corpo que se movem. Os dispositivos anteriormente desenvolvidos pelos cientistas eram ancorados aos ossos. Entretanto, quando se estuda neurônios da medula espinhal ou de outras áreas fora do sistema nervoso central, há necessidade de implantes flexíveis que não necessitem de ancoragem.

Os novos dispositivos são mantidos no lugar com suturas. Como os modelos anteriores, eles contêm luzes MICROLED que podem ativar células nervosas específicas.

Os pesquisadores realizaram experimentos com camundongos geneticamente modificados que apresentam proteínas sensíveis à luz, em algumas de suas células nervosas. Para demonstrar que os implantes poderiam influenciar a via da dor em células nervosas, os investigadores associaram uma resposta de dor com luz. Quando os camundongos atravessavam uma área específica de um labirinto, os dispositivos implantados “acendiam” e faziam com que os camundongos sentissem desconforto/dor. Ao deixar essa parte do labirinto, os dispositivos eram desligados, e o desconforto/dor desaparecia. Como resultado, os animais aprenderam rapidamente a evitar a referida parte do labirinto.

Simone Aparecida Antoniazi Pereira

Referência: Park SI, Brenner DS, Shin G, Morgan CD, Copits BA, Chung HU2, Pullen MY, Noh KN, Davidson S, Oh SJ4, Yoon J, Jang KI, Samineni VK, Norman M, Grajales-Reyes JG, Vogt SK, Sundaram SS, Wilson KM, Ha JS, Xu R, Pan T, Kim TI, Huang Y, Montana MC, Golden JP, Bruchas MR, Gereau RW 4th, Rogers JA. Soft, stretchable, fully implantable miniaturized optoelectronic systems for wireless optogenetics. Nat Biotechnol. 2015; 33(12):1280-1286.

Alerta submetido em 07/04/2016 e aceito em 12/04/2016.

5. Anti-inflamatórios não esteroidais podem estar relacionados com ataque cardíaco e risco de derrame

O FDA tem alertado continuamente sobre eventos adversos cardiovasculares

Uma preocupação no mundo inteiro é a venda livre de alguns medicamentos que com uso indevido podem provocar efeitos adversos graves. O FDA, agência americana de controle de drogas, tem sido incisivo nos alertas nos problemas que podem ser causados pelo uso indevido de medicamentos de venda livre, os chamados de *over-the-counter* (OTC), aqueles de acesso livre, comprados sem prescrição médica.

Grande parte dos OTCs são utilizados para alívio da dor e febre, como os da classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), também utilizados para alívio da artrite, osteoartrite, dor de cabeça, dores musculares, dor nas costas, dor de dente, tendinite, cólicas menstruais, gota e outras condições dolorosas. Além disso, os AINEs estão

presentes em combinações de medicamentos, como em antigripais.

Altas doses desses medicamentos, por exemplo, naproxeno e ibuprofeno, têm sido relacionadas ao aumento da incidência de ataque cardíaco e acidente vascular cerebral (AVC), podendo levar até ao óbito. Esse risco parece aumentar já nos primeiros dias de uso dos AINEs e aumenta o risco diretamente proporcional ao tempo de uso dessa classe de medicamentos. Esses riscos parecem não estar associado ao uso do ácido acetilsalicílico, o mais antigo AINE. O FDA tem solicitado às indústrias desses medicamentos que insira esse risco na bula desses medicamentos.

Assim, particularmente aqueles pacientes que possuem doenças cardiovasculares, aqueles que tiveram recentemente um ataque cardíaco ou passaram por cirurgia de implantação de marcapasso necessitam de cuidado ainda maior quanto ao uso de AINEs. Lembrando que o risco de eventos cardiovasculares e morte não são apenas para esses pacientes, mas também aqueles que não têm histórico de doença cardiovascular. Consequentemente, o uso de AINEs deve ser restrito, no menor tempo de tratamento possível.

O ideal é que pessoas com doenças cardiovasculares (pressão arterial sistêmica, por exemplo) consultem um profissional de saúde antes do uso de um AINE, para que sejam avaliados os riscos e benefícios. É importante ressaltar que os fatores de risco para doenças cardiovasculares devem ser reduzidos, como cigarro, taxas altas de colesterol, pressão arterial elevada, diabetes, obesidade.

O uso de medicamentos oferece riscos. Por isso, deve ser utilizado de maneira racional, sempre consultando seu médico ou farmacêutico.

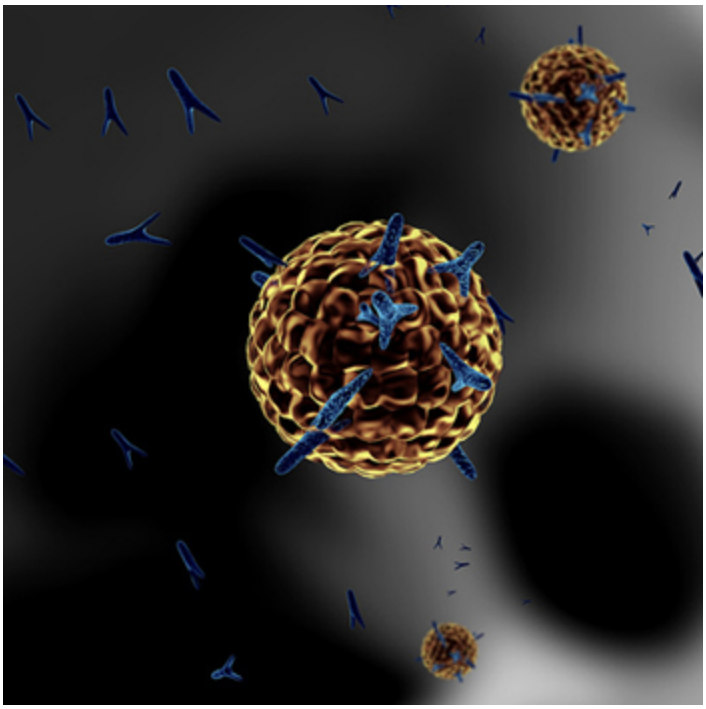
Rafael Poloni

Referência: Rosen E, Tsesis I, Vered M. U.S. Food and Drug Administration (FDA) strengthens warning that non-aspirin non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause myocardial infarctions or strokes: the dentists perspective. Refuat Hapeh Vehashinayim (1993). 2015; 32(4):6-10, 25.

Alerta submetido em 21/03/2016 e aceito em 22/03/2016.

6. A neuropatia do trigêmeo é mediada pela ativação de receptores TRPA1

A infiltração de monócitos/macrófagos e o estresse oxidativo



Este estudo demonstra pela primeira vez o envolvimento do receptor TRPA1 em um modelo de dor do trigêmeo,

identificando como seus possíveis ativadores endógenos o peróxido de hidrogênio e 4-hidroxinonenal.

É um estudo pré-clínico, com a parte experimental desenvolvida em camundongos expostos a um modelo de constrição do nervo infraorbital. O nervo infraorbital é uma continuação do nervo maxilar, um ramo do trigêmeo. A neuropatia do trigêmeo diz respeito à dor crônica resultante de uma lesão que atinge um dos ramos do trigêmeo. Neste sentido, a constrição do nervo infraorbital é um modelo animal de neuropatia do trigêmeo, bem aceito e utilizado na literatura, e permite a avaliação de parâmetros nociceptivos sendo padronizado para ratos e camundongos.

Trevisan et al. demonstram que, após a lesão do nervo infraorbital, macrófagos e monócitos migram até o sítio da lesão, liberando subprodutos decorrentes de estresse oxidativo como peróxido de hidrogênio e 4-hidroxinonenal. Estes subprodutos levariam a ativação dos receptores TRPA1, processo já bem descrito como importante para o desenvolvimento de alguns tipos de dores. O trabalho utiliza animais com deleção gênica do receptor TRPA1, além de ferramentas farmacológicas como antagonistas do receptor para comprovar sua hipótese. A avaliação de nocicepção é feita pela utilização de diferentes testes, e abrange a utilizando estímulos térmicos, químicos e mecânicos. Os níveis de peróxido de hidrogênio, assim como a atividade da enzima superóxido dismutase foram observados nos diferentes grupos experimentais. A presença de monócitos e macrófagos foi confirmada por imunofluorescência, pela utilização de anticorpos específicos. Ainda, foi realizada a depleção de macrófagos facilitando a análise do papel destas células na produção dos subprodutos do estresse oxidativo e desenvolvimento de dor decorrentes da neuropatia do trigêmeo.

Para os mais interessados vale a pena a leitura do trabalho na íntegra...

Cássia Regina da Silva

Referência: Trevisan G, Benemei S, Materazzi S, De Logu F, De Siena G, Fusi C, Fortes Rossato M, Coppi E, Marone IM, Ferreira J, Geppetti P, Nassini R.TRPA1 mediates trigeminal neuropathic pain in mice downstream of monocytes/macrophages and oxidative stress. Brain. 2016. pii: aww038. [Epub ahead of print]

Alerta submetido em 07/04/2016 e aceito em 12/04/2016.

7. Análise de transcritoma de alta resolução revela expressão de genes característicos da dor neuropática na microglia espinal após lesão nervosa

Possível influência dos genes Gria1 e miR- 29c

A dor neuropática é um problema de saúde global, caracterizada por alta hipersensibilidade a dor e dores espontâneas, influenciando consideravelmente a qualidade de vida de seus portadores.

Acredita-se que a dor neuropática seja regulada por reações imunes de células residentes da medula espinhal, principalmente pela micróglia e astrócitos residentes. Destaca-se que a ativação da micróglia após lesão periférica nervosa contribui para a sensibilização central, o principal mecanismo que ocasiona a dor neuropática, logo, a análise de alterações na expressão gênica utilizando microarranjo no 1º. dia e 7º. dias após a lesão nervosa em camundongos pode possibilitar a identificação de genes responsáveis para ativação da micróglia e consequente desenvolvimento da dor neuropática, assim como novas possibilidades

terapêuticas, considerando-se a ineficiência das vertentes terapêuticas atuais na dor neuropática.

Após analisar alterações na expressão gênica, os autores destacam a importância de dois genes: miR- 29c e Gria1, no qual a regulação a negativa de miR- 29c contribuiria para o desenvolvimento da dor neuropática, enquanto Gria1 atuaria em sua manutenção, propiciando insight para futuras novas abordagens terapêuticas. No entanto, destaca-se que a análise da expressão gênica foi realizada a partir de amostras compostas por 10 células microgliais, impossibilitando a análise de alterações na expressão celular individualmente.

Leonardo Gomes Oliveira da Silva

Referências: High-resolution transcriptome analysis reveals neuropathic pain gene-expression signatures in spinal microglia after nerve injury.

Alerta submetido em 05/04/2016 e aceito em 05/04/2016.

8. Presença de auto anticorpos durante artrite reumatoide contribui para manutenção da dor

Dor articular persistente ocorre por mecanismo dependente de quimiocinas

A dor é um sintoma comum e persistente em pacientes diagnosticados com artrite reumatoide (AR), sendo seus mecanismos de indução e manutenção amplamente investigados na busca de novos alvos terapêuticos para o tratamento da dor articular. Uma característica importante da dor crônica na AR é que em geral esta não está associada com inflamação, ou seja, mesmo após um tratamento bem-sucedido com anti-inflamatórios a dor persiste, e até mesmo antes da inflamação aparecer nas articulações, a dor já está presente. Assim surge a pergunta: o que pode estar contribuindo para indução/ manutenção da dor? Neste sentido, um grupo de pesquisadores da Suécia foi investigar o papel na dor de auto anticorpos contra proteínas citrulinadas (ACPA). Os ACPA, ou anti-CCP (auto-anticorpos contra peptídeo citrulinado cíclico), estão presentes na maioria dos pacientes com AR, sendo utilizado clinicamente como marcador sorológico para o diagnostico de AR. Interessantemente, os níveis de anti-CCP permanecem

elevados mesmo após o tratamento com anti-inflamatórios. Entre os auto-antígenos citrulinados encontrados em pacientes com AR estão o fibrinogênio, a vimentina, colágeno tipo 2, entre outros. No estudo publicado na revista *Annals of the Rheumatic Diseases*, foram purificados anticorpos de pacientes com AR e doadores saudáveis, os quais foram injetados pela via intravenosa em camundongos. Os autores observaram que a administração de anticorpos anti-CCP induziu uma dor persistente (28 dias) e pronunciada em camundongos, na ausência de inflamação. Importante ressaltar que camundongos que receberam a injeção de IgG controle ou mesmo de IgG não anti-CCP de pacientes com AR, não apresentaram qualquer efeito pró-nociceptivo. Além disso, foi demonstrado que o efeito mediado por anti-CCP foi acompanhado pela ativação de osteoclastos e liberação da quimiocina pró-nociceptiva CXCL1. Para confirmar a participação desta quimiocina no efeito hipernociceptivo induzido por ACPA, os animais foram tratados diariamente com reparexina, um antagonista dos receptores CXCR1/2 (receptor de CXCL1). Foi observado que o tratamento com reparexina reverteu a hipersensibilidade mecânica induzida por anticorpos anti-CCP. Deste modo, este estudo sugere que os osteoclastos induzem a liberação de CXCL1, de maneira dependente de auto anticorpos, contribuindo para manutenção da dor articular através da ativação de neurônios nociceptivos que inervam a articulação. A descoberta deste mecanismo indica novos alvos potenciais para a prevenção do desenvolvimento da dor articular bem como de outras condições dolorosas associadas com produção de auto anticorpos e/ ou ativação de osteoclastos.

Larissa Garcia Pinto

Referência: Wigerblad G, Bas DB, Fernades-Cerqueira C, Krishnamurthy A, Nandakumar KS, Rogoz K, Kato J, Sandor K1, Su J, Jimenez-Andrade JM4, Finn A, Bersellini Farinotti A, Amara K, Lundberg K, Holmdahl R, Jakobsson PJ, Malmström V, Catrina AI, Klareskog L, Svensson CI. Autoantibodies to citrullinated proteins induce joint pain independent of inflammation via a chemokine-dependent mechanism. Ann Rheum Dis. 2016; 75(4):730-8

Alerta submetido em 07/03/2016 e aceito em 22/03/2016.

9. Neuropatia induz aumento da expressão de CXCL13 e CXCR5 na medula espinhal

Interação entre neurônios e astrócitos na medula espinhal contribui para dor neuropática

Nos últimos anos vários trabalhos têm sugerido que quimiocinas são importantes para ativação de células da glia durante a neuropatia. Neste sentido, um estudo publicado recentemente no periódico *The Journal of Clinical Investigation* (JCI) demonstrou que após indução do modelo de dor neuropática Spinal Nerve Ligation (SNL- ligação do nervo espinhal) a quimiocina CXCL13, um quimioatrativo de linfócitos B o qual ativa o receptor CXCR5, foi up-regulada em neurônios da medula espinhal. O aumento na expressão de CXCL13 induziu a ativação de astrócitos espinhais, por um mecanismo dependente do receptor CXCR5 em camundongos. Os autores observaram que a dor mecânica e térmica presente após a indução da neuropatia foi reduzida pelo tratamento com um inibidor de CXCL13. Além disso, uma vez que se sabe que microRNAs inibem a tradução de genes específicos, Jiang e colaboradores foram determinar potenciais miRNAs que poderiam ter como alvo CXCL13 e se estes estariam relacionados com o desenvolvimento da dor

neuropática. Os autores descobriram que o microRNA: miR-186-5p, suprime a expressão de CXCL13 na medula espinhal e, interessantemente, que este miRNA foi down-regulado após a neuropatia. Além disso, foi observado que a expressão de miR-186-5p na medula espinhal foi co-localizada com a do marcador de células neuronais, mas não com o de células da glia. Ainda, o aumento de miR-186-5p através de infusão intra-espinhal, ocasionou a diminuição da expressão de CXCL13 na medula espinhal, com consequente redução da dor neuropática. Já a administração de um inibidor deste miRNA, induziu hiperalgesia mecânica e térmica e levou a um aumento nos níveis de CXL13 espinhais. Por outro lado, o tratamento com anticorpo anti-CXCL13 atenuou a alodinia mecânica e térmica induzida pelo inibidor de miR-186-5p. Estes dados sugerem que CXCL13 possui um papel crucial na patogênese da dor neuropática e que o microRNA miR-186-5p atua como um inibidor endógeno da dor. Na última parte do trabalho, os autores observaram que a neuropatia induz um aumento na expressão de CXCR5 em astrócitos espinhais e que a hiperalgesia mecânica e térmica induzida pelo modelo SNL foi significativamente reduzida em animais nocautes (KO) para o receptor CXCR5. Com o intuito de verificar se CXCL13 por si só é capaz de induzir dor, os autores injetaram pela via intratecal a proteína CXCL13 em animais WT e CXCR5 KO. De fato, CXCL13 induziu dor mecânica e térmica em animais WT a qual foi reduzida em animais CXCR5 KO. Além disso, CXCL13 induziu um aumento na expressão de GFAP (marcador de astrócitos) e ERK na medula espinhal. Assim, o conjunto de dados do presente estudo sugere que a quimiocina CXCL13 presente nos neurônios, induz ativação de astrócitos e hipersensibilidade à dor, por um mecanismo dependente da sinalização CXCR5/ERK. Este estudo revela uma interação neuronal-astrocítica na medula espinhal levando a facilitação da dor neuropática. A inibição desta via

pode ser uma ferramenta terapêutica para o tratamento da dor neuropática.

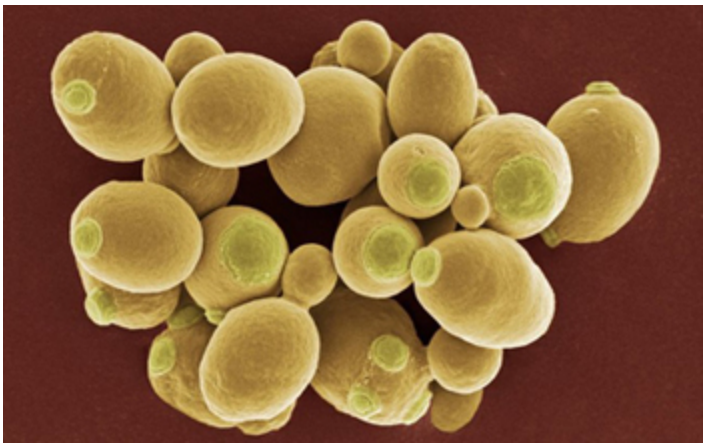
Larissa Garcia Pinto

Referência: Jiang BC, Cao DL, Zhang X, Zhang ZJ, He LN, Li CH, Zhang WW, Wu XB, Berta T, Ji RR, Gao YJ. CXCL13 drives spinal astrocyte activation and neuropathic pain via CXCR5. J Clin Invest. 2016;126(2):745-61. doi: 10.1172/JCI81950.

Alerta submetido em 11/03/2016 e aceito em 22/03/2016.

10. Biossíntese completa de opioides em levedura

Leveduras como forma alternativa para produção de opioides



Atualmente os opioides possuem uma única fonte produção comercialmente competitiva, o cultivo da papoula, que por sua vez, pode ter o rendimento prejudicado por fatores ambientais como, pragas, mudanças climáticas e doenças. Dessa forma, a necessidade de diversificar as fontes de opioides é evidente e com base nessa situação, um grupo de pesquisa da Universidade de Stanford, promoveu e avaliou a biossíntese de opioides a partir de leveduras, levando em consideração que esse meio de produção poderia resolver uma série de problemas no fornecimento.

Engajados pelos prováveis benefícios e com base em estudos realizados anteriormente, os pesquisadores buscaram realizar a biossíntese completa de opioides, a partir de carbono simples e fontes de nitrogênio em

leveduras geneticamente modificadas. Entretanto, para que a pesquisa pudesse ser autorizada e desenvolvida, uma série de critérios tiveram de ser atendidos como, limitação dos volumes de fermentação e concentrações de compostos, além da destruição e eliminação dos produtos imediatamente após experiências. Todos esses cuidados eram necessários para evitar o abuso das substâncias geradas na pesquisa, ou a utilização das cepas para uma fabricação "caseira".

Após a aprovação do estudo, a primeira etapa desenvolvida foi a produção de uma cepa de levedura capaz de produzir (S) – reticulina, isso foi possível a partir da expressão de 17 enzimas biossintéticas, que desviavam o fluxo de carbono através tirosina para (S) -reticulina. Entretanto, para prosseguir com a biossíntese de opóides era preciso catalisar a epimerização da reticulina de (S) para (R). Até o momento, a papoula tinha a capacidade única de catalisar essa síntese, por meio das enzimas 1,2-*dehydroreticuline synthase* (DRS) e 1,2-*dehydroreticuline redutase* (DRR), que não haviam sido isoladas no início do estudo, entretanto, durante o desenvolvimento da pesquisa outros dois trabalhos demonstraram que o silenciamento dos genes que codificavam a enzima codeinona redutase (COR) levava ao acúmulo de reticulina na forma (S), o que levantou a hipótese de que a COR poderia catalisar a redução estereoespecífica da molécula. Com ajuda de um banco de dados, identificaram as enzimas DRS-DRR a partir da sequencia de DNA que possuía um domínio para oxidase do citocromo P450 (CYP) e um domínio para COR. Considerou-se então, que esta proteína de fusão natural poderia catalisar a epimerização da reticulina. Verificou-se o quão difundido na natureza era essa sequência, identificaram uma de interesse e então testaram sua atividade epimerase, e por fim, comprovaram.

Em seguida, foi testada as variantes das enzimas DRS-DRR para a produção de tebaína, primeiro alcalóide morfinano na biossíntese de opioides, nessa etapa também foram realizadas modificações genéticas para aperfeiçoar a síntese dessa molécula. Ao final, a produção de tebaína foi de 6,4 ± 0,3 µg/L. Além disso, nesse mesmo trabalho a biossíntese de hidrocodona foi desenvolvida, contudo, os níveis de produção da mesma foi de apenas ~0,3 µg/L, sendo inviável nesse momento a produção em prol do fornecimento de mercados e para contornar essa situação seria necessário no mínimo a produção de 5g/L, ou seja, um aumento de rendimento de mais de cinco ordens de magnitude.

Dessa forma, para que as leveduras se tornem uma fonte de opioides competitiva no mercado, seriam necessárias melhorias não só no aumento da escala de fermentação, mas também nas vias biossintéticas. Sendo importante ressaltar que essa via de produção possui um desvio reduzido para mercados ilícitos, devido a passos adicionais e custo de conversão química desses compostos específicos em heroína.

Adriele Alves Santos

Referência: Galanie S, Thodey K, Trenchard, IJ, Interrante MF, Smolke CD. Complete biosynthesis of opioids in yeast. Science. 2015; 349:1095-100.

Alerta submetido em 08/03/2016 e aceito em 22/03/2016.

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP*
- Principal área de interesse: Mediadores periféricos da dor inflamatória e controle da dor inflamatória e neuropática
- E-mail: shferrei@fmrp.usp.br

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: Métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor
- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores Científicos

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP. Pós-doutorada com ênfase em Neuroimunopsicofarmacologia pela FMRP/USP. Atualmente desenvolve pós-doutorado na Universidade de Ohio, em Columbus - EUA.
- Principal área de interesse: Neuropsicofarmacologia
- E-mail: sa_lisboa@hotmail.com

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: irschivo@hotmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: Programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas
- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Assessoria Clínica

- **Serguey Malaquias de Almeida**

- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (1994), residência médica em Neurocirurgia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (2000) e fellowship em Terapia Antálgica e Cirurgia Funcional pelo Hospital A. C. Camargo (2010). Doutorando em Clínica Cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, atua profissionalmente como médico neurocirurgião, com ênfase no tratamento neurocirúrgico da dor e dos transtornos do movimento.
- E-mail: serguey@usp.br

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

- Odontólogo, doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor e inflamação
- E-mail: alexlopes@usp.br

- **Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli**

- Bióloga, Doutora em Ciências Médicas, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: adc@usp.br

- **Andreza Urba de Quadros**

  - Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor
  - E-mail: andrezaurba@gmail.com

- **Anne Karoline Schreiber**

  - Bióloga
  - Principal área de interesse: Dor neuropática, dor neuropática diabética
  - E-mail: anne-bio@hotmail.com

- **Cássia Regina da Silva**

  - Doutora em Bioquímica Toxicológica pela UFMS-RS, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Neurociências e Farmacologia
  - E-mail: cassiaufsm@gmail.com

- **David Wilson Ferreira**

  - Farmacêutico Generalista, doutorando do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor e inflamação
  - E-mail: davidferreira_2005@hotmail.com

- **Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)**

- Adriele Alves Santos
- Aleff Gabriel Santos Santana
- Amanda de Araujo Fonseca
- Ana Carolina Alves M. de Moura
- Anne Pâmela Moreira
- Douglas Cardoso de Sousa
- Gleidson Tavares Lima - Desenvolvedor do livro em formato digital.
- Guilherme Guimarães da Silva
- Guilherme Henrique Alves de Lima
- José de Alsimir Gomes Júnior
- Isabel Carolina de Sousa Alves
- Isabel Rosa de Araujo
- Joseílson Silva Ribeiro
- Lusiane da Conceição Gomes Lima
- Marcos Vinicius Pereira Freire
- Marcus Alisson Araujo da Cunha Filho
- Maria Célia L. Rigonatto
- Mirelle Falcão Barreto
- Sammya Rodrigues dos Santos

- Sarah Lima Carneiro de Sousa
- Thatiane Sandielen Lima Soares

- **Flávia Viana Santa-Cecília**

- Farmacêutica Bioquímica, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor crônica
- E-mail: flascecilia@hotmail.com

- **Janetti Nogueira de Francischi**

- Professora Titular do Departamento de Farmacologia do ICB-UFMG
- Principal área de interesse: Farmacologia da Inflamação e da Dor
- E-mail: janettif@icb.ufmg.br

- **Jozi Godoy Figueiredo**

- Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor e inflamação
- E-mail: jozigodoy@gmail.com

- **Larissa Garcia Pinto**

- Farmacêutica, Doutora em Farmacologia, Pós doutoranda da FCFRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: larissagp@usp.br

- **Mani Indiana Funez**

  - Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília
  - Principal área de interesse: Dor e analgesia
  - E-mail: mani@unb.br

- **Miriam das Dores Mendes Fonseca**

  - Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor neuropática
  - E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

- **Rafael Poloni**

  - Farmacêutico da Secretaria Municipal de Saúde de Manaus-AM e Docente de Farmacologia e Patologia da Faculdade Metropolitana de Manaus-AM
  - Principal área de interesse: Dor
  - E-mail: rafpoloni@gmail.com

- **Rangel Leal Silva**

  - Farmacêutico Clínico-Industrial, mestrando do Laboratório de Dor e Inflamação do Depto. de Farmacologia
  - Principal área de interesse: Inflamação e Dor Inflamatória
  - E-mail: rangel.leal@usp.br

- **Renato Leonardo de Freitas**

- Biólogo, Pós-doutorando do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Neurobiologia da Dor e das Emoções
- E-mail: defreitas.rl@gmail.com

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor
- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Observações

O boletim mensal é enviado com a complacência da legislação sobre o Correio Eletrônico, Seção 301, Parágrafo (a) (2) (c) Decreto S 1618, Título Terceiro, aprovado pelo 105º Congresso Base das Normativas Internacionais sobre o SPAM. Não pode, portanto, ser considerado SPAM, pois se o usuário deseja ser excluído de nossa lista, basta devolver o e-mail solicitando sua exclusão;

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.

Capas e demais figuras

Licensed under CC BY-SA 4.0

* Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo